

中图分类号: R95; R977.1+5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0119-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.023



基于 FAERS 的赖脯胰岛素不良事件信号挖掘*

刘丹¹, 闫德彪², 冉婕¹, 龙葵英¹, 林晓芳¹, 石英^{1△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038; 2. 山东陶中医药连锁有限公司, 山东 菏泽 274100)
摘要:目的 挖掘赖脯胰岛素的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2004年第1季度至2024年第2季度有关赖脯胰岛素的 ADE 报告,根据《国际医学用语词典(27.0版)》(MedDRA 27.0)的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对 ADE 进行分类和描述,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法挖掘赖脯胰岛素的 ADE 信号。结果 共提取到以赖脯胰岛素为首要怀疑(PS)药物的 ADE 报告 201 093 份,通过 ROR 法和 PRR 法挖掘到赖脯胰岛素相关 ADE 报告 75 388 份,涉及患者 75 388 例。其中,男女性别比为 1:1.34,多发于 45~64 岁患者(13.12%),报告国家主要为美国(89.65%),结局主要为住院或住院时间延长(16.16%),报告年份主要为 2014 年至 2018 年(54.92%)。ADE 阳性信号涉及 PT 444 个,累及 SOC 22 个。报告数排名前 5 的 SOC 分别为各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、眼器官疾病、代谢及营养类疾病。挖掘到新的 ADE 信号 30 个,包括早产儿、过大儿、黎明现象、呕吐、腹泻等。结论 早产儿、过大儿、黎明现象、呕吐、腹泻等为赖脯胰岛素的新的潜在 ADE 信号,妊娠期、产褥期、围产期状况等新发现的严重 ADE 值得临床关注,应加强安全监测,以降低用药风险。

关键词: 赖脯胰岛素;药品不良事件;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;信号挖掘

Signal Mining of Adverse Drug Events of Lispro Insulin Based on the FAERS Database

LIU Dan¹, YAN Debiao², RAN Jie¹, LONG Kuiying¹, LIN Xiaofang¹, SHI Ying^{1△}

(1. The First Hospital Affiliated to the Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Shandong Taozhong Pharmaceutical Chain Co., Ltd., Heze, Shandong 274100, China)

Abstract: Objective To investigate the adverse drug event (ADE) signals of lispro insulin, and to provide a reference for clinical safe use of lispro insulin. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports induced by lispro insulin from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2024 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved. The ADEs were classified and described based on the Preferred Term (PT) and System Organ Classification (SOC) of the MedDRA 27.0, and the ADE signals were mined by the Reporting Odds Ratio (ROR) and Proportional Reporting Ratio (PRR) methods. **Results** A total of 201 093 ADE reports were searched with lispro insulin as the primary suspected (PS) drug, and 75 388 ADE reports related to lispro insulin were identified through ROR and PRR methods, involving 75 388 patients. Among them, the male - to - female ratio was 1:1.34, which was more common in patients aged 45 - 64 (13.12%). The reporting country was mainly the United States of America (89.65%), and the outcome was mainly hospitalization or prolonged hospitalization time (16.16%). The reporting years were mainly from 2014 to 2018 (54.92%). ADE positive signals involved 444 PTs and 22 SOCs. The top five SOC reports were various examinations, systemic diseases and various reactions at the site of

*基金项目:重庆市卫生健康委员会临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:刘丹,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)465827252@tmmu.edu.cn。

△通信作者:石英,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)1220720409@tmmu.edu.cn。



macogenetic factors influencing metformin response in Type 2 diabetes mellitus [J]. Pharmacogenomics, 2023, 24 (12): 651 - 663.

[34] DEGAGA A, SIRGU S, HURI HZ, et al. Association of the Reduced Function Met420del Polymorphism of SLC22A1 with Metformin - Induced Gastrointestinal Intolerance in Ethiopian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2024, 17: 183 - 191.

[35] ORTEGA - AYALA A, DE ANDRÉS F, LLERENA A, et al. Impact of SLC22A1 variants rs622342 and rs72552763 on HbA_{1c} and metformin plasmatic concentration levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Biomed Rep, 2024, 21(2): 117.

[36] LIANG X, GIACOMINI KM. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response [J]. J Pharm Sci, 2017, 106(9): 2245 - 2250.

[37] HUSQUIN LT, ROTIVAL M, FAGNY M, et al. Exploring the genetic basis of human population differences in DNA methylation and their causal impact on immune gene regulation [J]. Genome Biol, 2018, 19(1): 222.

[38] WANG DS, JONKER JW, KATO Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(2): 510 - 515.

(收稿日期:2025-01-14;修回日期:2025-09-26)

administration, various neurological diseases, eye organ diseases, metabolic and nutritional diseases. A total of 30 new ADE signals were identified, including premature infants, oversized infants, dawn phenomenon, vomiting, diarrhea, etc. **Conclusion** Premature infants, oversized infants, dawn phenomenon, vomiting, diarrhea were new potential ADE signals for lispro insulin. The newly found serious ADEs during pregnancy, puerperium, and perinatal period should be given clinical attention, and safety monitoring should be strengthened to reduce medication risks.

Key words: lispro insulin; adverse drug events; FAERS; signal mining

糖尿病是一种因胰岛素分泌缺陷或其他因素导致糖代谢紊乱的疾病。根据病因、特点不同分为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病和其他原因引起的特定类型糖尿病4种^[1]。截至2021年,全球有5.29亿例糖尿病患者,其中中国有1.18亿例^[2-3]。糖尿病主要通过口服或注射降血糖药物治疗。赖脯胰岛素是通过基因重组技术生产的人胰岛素类似物,对1型、2型、妊娠期糖尿病的治疗均有效^[4-8]。自2015年以来,赖脯胰岛素相关药品不良事件(ADE)报告数量居高不下,故本研究中筛选了美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中赖脯胰岛素的相关ADE报告,挖掘其风险信号,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与预处理

采用OpenVigil 2.1软件(<http://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据查询^[9],提取FAERS中2004年第一季度至2024年第2季度以“Lispro Insulin”或“Insulin Lispro”为首要怀疑(PS)药物的ADE报告。根据《监管活动医学词典(27.0版)》(MedDRA 27.0)的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE进行分类和描述。

1.2 ADE信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法挖掘赖脯胰岛素ADE信号^[10-11]。基于比例失衡法四格表(表1)计算,计算公式与判断标准见表2。当1个ADE同时满足ROR法和PRR法的判断标准时,则判定为1个阳性信号。采用SAS 9.4软件进行统计与分析。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

| 药物类别 | 目标ADE报告数 | 其他ADE报告数 | 合计 |
|------|--------------|--------------|----------------------|
| 目标药物 | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>a + b</i> |
| 其他药物 | <i>c</i> | <i>d</i> | <i>c + d</i> |
| 合计 | <i>a + c</i> | <i>b + d</i> | <i>a + b + c + d</i> |

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

从FAERS中共提取到以赖脯胰岛素为PS药物的ADE报告201 093份,采用ROR法和PRR法检测,共获得以赖脯胰岛素为PS药物的ADE报告75 388份,

表2 ROR法和PRR法计算公式与阳性信号判断标准

Tab. 2 Calculation formulas of the ROR, PRR methods and positive signal judgment criteria

| 分析方法 | 计算公式 | 判断标准 |
|------|---|--|
| ROR法 | $ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$ | $a \geq 3$, ROR值的 95%CI下限 > 1 |
| PRR法 | $PRR = [a(a+b)]/[c(c+d)]$ $\chi^2 = [(a+b+c+d)(ad-bc)]/$ $(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)$ | $a \geq 3$, PRR ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ |

涉及患者75 388例。其中,在已知性别的报告中,女性占比高于男性;在已知年龄的报告中,患者年龄段主要为45~64岁(13.12%);从报告国家来看,主要上报国家为美国(89.65%),其次为中国(1.45%)、巴西(0.94%);在已知结局的报告中,ADE报告结局以住院或住院时间延长为主(16.16%);报告年份主要集中在2014年至2018年(54.92%)。详见表3。

表3 赖脯胰岛素相关ADE报告基本信息($n = 75\ 388$)

Tab. 3 Basic information of ADE reports related to lispro insulin ($n = 75\ 388$)

| 项目 | 报告数(份) | 构成比(%) | 项目 | 报告数(份) | 构成比(%) |
|-------------|--------|--------|----------------|--------|--------|
| 性别 女 | 41 789 | 55.43 | 英国 | 405 | 0.54 |
| 男 | 31 112 | 41.27 | 其他 | 3 504 | 4.65 |
| 未知 | 2 487 | 3.30 | 结局 危及生命 | 650 | 0.86 |
| 年龄 0~17岁 | 1 685 | 2.24 | 住院或住院时间延长 | 12 185 | 16.16 |
| 18~44岁 | 4 326 | 5.74 | 残疾 | 1 182 | 1.57 |
| 45~64岁 | 9 890 | 13.12 | 死亡 | 1 399 | 1.86 |
| 65~74岁 | 7 007 | 9.29 | 先天异常 | 89 | 0.12 |
| ≥ 75 岁 | 5 231 | 6.94 | 干预措施 | 67 | 0.09 |
| 未知 | 47 249 | 62.67 | 其他严重ADE | 16 160 | 21.44 |
| 报告 美国 | 67 587 | 89.65 | 未知 | 43 656 | 57.91 |
| 国家 中国 | 1 095 | 1.45 | 报告 2004年至2008年 | 3 339 | 4.43 |
| 巴西 | 709 | 0.94 | 年份 2009年至2013年 | 5 452 | 7.23 |
| 日本 | 592 | 0.79 | 2014年至2018年 | 41 404 | 54.92 |
| 意大利 | 585 | 0.78 | 2019年至2023年 | 23 461 | 31.12 |
| 德国 | 489 | 0.65 | 2024年第1,2季度 | 1 732 | 2.30 |
| 加拿大 | 422 | 0.56 | | | |

2.2 阳性信号强度与报告数排名前20的ADE

通过检测,获得与赖脯胰岛素相关的ADE信号444个。按信号强度排序,排名前5的ADE信号分别为被截获的产品选择错误、无知觉性低血糖、血酮体、皮肤淀粉

样变性、低血糖性无意识。详见表4。按 ADE 报告数排序,排名前5的 ADE 信号分别为血葡萄糖升高、剂量使用不正确、血葡萄糖降低、药物无效、产品漏用问题。详见表5。

2.3 赖脯胰岛素相关 ADE 累及 SOC

排除产品问题(产品投诉、产品质量问题、装置故障、器械功能故障、产品篡改),各类损伤、中毒及操作并发症(剂量使用不正确、产品漏用问题、用药剂量不足、产品存储差错、产品使用过程中的技术性错误),各种手术及医疗操作(住院治疗、手术、冠状动脉搭桥、透析、心脏手术),各种先天性、家族性、遗传性疾病(色盲、房间隔缺损、室间隔缺损、囊性纤维化、角膜营养不良),社会环境(残疾、日常活动自理能力丧失、工作能力受损、矫正镜使用者、绝经期)涉及的 PT 信号 150 个。将其余 PT 对应到 SOC 发现,赖脯胰岛素相关 ADE 信号共累及 SOC 22 个,涉及 PT 314 个,ADE 报告数排名前 5 的 SOC 分别为各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、眼器官疾病、代谢及营养类疾病。详见表6。

2.4 药品说明书未提及 ADR

排除病程控制不佳、使用方法不当、合并基础疾病误判和其他原因出现的 ADR,挖掘到 30 个药品说明书中未提及的 ADR 信号,报告例数排名前 3 的为脑血管意外、记忆受损、头晕。详见表 7。其中,妊娠期、产褥期、围产期状况,失眠,呕吐,腹泻已有相关报道^[12-15]。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况分析

本研究中提取到的赖脯胰岛素相关 ADE 报告中,除缺失性别的患者外,女性患者占比略高于男性(55.43%比 41.27%),但尚无相关研究证明赖脯胰岛素 ADE 的发生与性别有关。年龄主要分布在 45~64 岁(13.12%),18 岁以下患者占比 2.24%,该药物尚未批准用于 12 周岁以下儿童,但本研究中尚未单独统计 12 周岁以下患者的报告数。在上报国家中,美国占比最大(89.65%),其次为中国(1.45%)、巴西(0.94%);在已知结局的报告中,报告有严重结局(危及生命、住院或住院时间延长、残疾、死亡)的患者 15 416 例(20.45%)。

表 4 赖脯胰岛素相关 ADE 信号强度排名前 20 的 PT

Tab. 4 Top 20 PTs in terms of the signal intensity of lispro insulin - related ADEs

| 序号 | PT | 报告例数 | ROR 的 95%CI 下限 | PRR(χ^2 值) | 序号 | PT | 报告例数 | ROR 的 95%CI 下限 | PRR(χ^2 值) |
|----|------------|--------|----------------|---------------------|----|-----------|-------|----------------|------------------|
| 1 | 被截获的产品选择错误 | 253 | 167.81 | 167.60(25 640.10) | 11 | 糖尿病性青光眼 | 5 | 57.46 | 57.46(227.85) |
| 2 | 无知觉性低血糖 | 106 | 117.78 | 117.72(8 487.23) | 12 | 高龄妊娠 | 8 | 57.15 | 57.15(362.87) |
| 3 | 血酮体 | 89 | 106.49 | 106.44(6 627.38) | 13 | 高血糖性无意识 | 21 | 56.07 | 56.07(937.01) |
| 4 | 皮肤淀粉样变性 | 18 | 86.51 | 86.50(1 146.15) | 14 | 抗胰岛素抗体 | 12 | 55.65 | 55.65(531.96) |
| 5 | 低血糖性无意识 | 443 | 81.83 | 81.65(26 963.40) | 15 | 低血糖休克 | 72 | 51.87 | 51.85(3 001.99) |
| 6 | 抗胰岛素抗体阳性 | 45 | 75.78 | 75.76(2 580.20) | 16 | 注射部位吸收不良 | 46 | 51.10 | 51.09(1 892.99) |
| 7 | 血葡萄糖升高 | 31 059 | 69.71 | 59.10(1 454 386.00) | 17 | 糖尿病性视网膜病 | 479 | 50.74 | 50.62(19 555.50) |
| 8 | 黎明现象 | 19 | 67.87 | 67.86(995.98) | 18 | 低血糖性癫痫发作 | 131 | 50.00 | 49.96(5 286.66) |
| 9 | 胰岛素抵抗 | 355 | 66.76 | 66.64(18 331.80) | 19 | 给予的产品剂型有误 | 142 | 49.75 | 49.71(5 705.07) |
| 10 | 糖尿病性失明 | 16 | 64.08 | 64.08(799.62) | 20 | 意外用药剂量不足 | 1 399 | 48.95 | 48.62(55 117.90) |

表 5 赖脯胰岛素相关 ADE 报告数排名前 20 的 PT

Tab. 5 Top 20 PTs in terms of the number of lispro insulin - related ADEs

| 序号 | PT | 报告例数 | ROR 的 95%CI 下限 | PRR(χ^2 值) | 序号 | PT | 报告例数 | ROR 的 95%CI 下限 | PRR(χ^2 值) |
|----|---------|--------|----------------|---------------------|----|---------------|-------|----------------|------------------|
| 1 | 血葡萄糖升高 | 31 059 | 69.71 | 59.10(1 454 386.00) | 11 | 糖化血红蛋白升高 | 2 162 | 29.94 | 29.62(53 791.20) |
| 2 | 剂量使用不正确 | 7 885 | 13.23 | 12.75(81 693.00) | 12 | 注射部位痛 | 1 958 | 2.12 | 2.11(1 143.53) |
| 3 | 血葡萄糖降低 | 6 420 | 47.43 | 45.95(240 675.00) | 13 | 低血糖 | 1 870 | 12.14 | 12.03(18 106.00) |
| 4 | 药物无效 | 5 177 | 1.21 | 1.21(188.63) | 14 | 产品使用过程中的技术性错误 | 1 834 | 2.39 | 2.38(1 454.51) |
| 5 | 产品漏用问题 | 4 764 | 3.12 | 3.07(6 624.32) | 15 | 白内障 | 1 761 | 9.81 | 9.73(13 313.60) |
| 6 | 视觉损害 | 4 218 | 10.85 | 10.64(35 491.40) | 16 | 跌倒 | 1 624 | 1.50 | 1.49(264.64) |
| 7 | 用药剂量不足 | 3 158 | 14.24 | 14.03(36 339.70) | 17 | 视力减退 | 1 590 | 14.13 | 14.03(18 281.50) |
| 8 | 产品存储差错 | 2 301 | 8.23 | 8.14(14 010.00) | 18 | 产品配发错误 | 1 486 | 13.03 | 12.94(15 620.50) |
| 9 | 难受 | 2 297 | 1.57 | 1.56(467.02) | 19 | 脑血管意外 | 1 408 | 2.46 | 2.45(1 205.02) |
| 10 | 血葡萄糖异常 | 2 254 | 42.96 | 42.49(78 691.00) | 20 | 意外用药剂量不足 | 1 399 | 48.95 | 48.62(55 117.90) |

表6 赖脯胰岛素相关 ADE 累及 SOC 的 PT 数与报告数

Tab. 6 The number of PTs and reports of SOC of lispro insulin - related ADEs

| 序号 | SOC | PT 数(个) | 报告数(例次) | 序号 | SOC | PT 数(个) | 报告数(例次) |
|----|----------------|---------|---------|----|-------------------------|---------|---------|
| 1 | 各类检查 | 32 | 48 686 | 12 | 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 4 | 3 498 |
| 2 | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 46 | 25 211 | 13 | 肾脏及泌尿系统疾病 | 6 | 2 505 |
| 3 | 各类神经系统疾病 | 35 | 15 270 | 14 | 血管与淋巴管类疾病 | 13 | 2 483 |
| 4 | 眼器官疾病 | 46 | 14 151 | 15 | 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) | 9 | 2 136 |
| 5 | 代谢及营养类疾病 | 27 | 7 992 | 16 | 耳及迷路类疾病 | 4 | 1 679 |
| 6 | 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 12 | 6 354 | 17 | 免疫系统疾病 | 8 | 1 280 |
| 7 | 精神病类 | 8 | 5 838 | 18 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 16 | 702 |
| 8 | 胃肠系统疾病 | 7 | 5 757 | 19 | 肝胆系统疾病 | 1 | 607 |
| 9 | 感染及侵袭类疾病 | 17 | 5 610 | 20 | 血液及淋巴系统疾病 | 2 | 424 |
| 10 | 心脏器官疾病 | 3 | 3 948 | 21 | 内分泌系统疾病 | 3 | 340 |
| 11 | 皮肤及皮下组织类疾病 | 14 | 3 622 | 22 | 生殖系统及乳腺疾病 | 1 | 314 |

注:1例患者可能累及多个SOC,故报告例次数多于报告例数。

Note:One patient may involve multiple SOC,therefore the number of reported cases is more than the number of reported cases.

表7 赖脯胰岛素药品说明书中未提及 ADR

Tab. 8 ADRs not mentioned in the drug package insert of lispro insulin

| SOC | PT | 报告数(例次) | SOC | PT | 报告数(例次) |
|---------------|----------|---------|---------------|----------|---------|
| 各类神经系统疾病 | 脑血管意外 | 1 408 | 耳及迷路类疾病 | 耳聋 | 151 |
| 各类神经系统疾病 | 记忆受损 | 1 321 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 早产儿 | 149 |
| 各类神经系统疾病 | 头晕 | 1 108 | 肝胆系统疾病 | 肝脏疾病 | 118 |
| 各类神经系统疾病 | 震颤 | 838 | 内分泌系统疾病 | 甲状腺疾病 | 118 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 关节炎 | 834 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 自发流产 | 101 |
| 胃肠系统疾病 | 呕吐 | 772 | 耳及迷路类疾病 | 眩晕 | 90 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 多汗 | 755 | 内分泌系统疾病 | 甲状腺功能减退症 | 63 |
| 精神病类 | 应激 | 731 | 耳及迷路类疾病 | 耳鸣 | 62 |
| 感染及侵袭类疾病 | 感染性肺炎 | 639 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 先兆子痫 | 59 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 活动度降低 | 393 | 耳及迷路类疾病 | 单侧耳聋 | 51 |
| 精神病类 | 失眠 | 312 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 过大儿 | 41 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 荨麻疹 | 248 | 妊娠期、产褥期、围产期状况 | 早产 | 31 |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 慢性阻塞性肺疾病 | 247 | 生殖系统及乳腺疾病 | 阴道出血 | 21 |
| 胃肠系统疾病 | 腹部不适 | 234 | 内分泌系统疾病 | 甲状腺功能亢进症 | 19 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 皮肤溃疡 | 153 | 代谢及营养类疾病 | 黎明现象 | 19 |

3.2 赖脯胰岛素 ADE 阳性干扰因素

病程控制不佳:糖尿病病程中,疾病控制不佳可能导致药品不良反应(ADR),如糖尿病酮症酸中毒、血酮体、血葡萄糖升高、肾功能衰竭、肾脏疾病、尿频、肾功能损害、慢性肾脏疾病、视觉损害、白内障、视力减退、失明、视物模糊、糖尿病性失明、高血糖性无意识等。

使用方法不当:赖脯胰岛素主要通过皮下注射、持续皮下输液泵、肌肉注射、静脉内注射给药^[6,16],给药方法不当可能会致药物无效、难受、感受异常、疲劳、用药剂量不足、产品漏用问题、产品使用过程中的技术性错误、产品配发错误、被截获的产品选择错误、给予的产品剂型有误等。

合并基础疾病误判:由于无法排除糖尿病合并其他基础疾病的 ADE 报告,可能存在把基础疾病误判为阳性信号,如恶性肿瘤、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠癌、心肌梗死、心脏疾病、充血性心力衰竭、高血压、血栓形成、出血、动脉闭塞性疾病、贫血、淋巴结病等。

其他:患者情绪或外界干扰也可能导致阳性信号,如焦虑、抑郁、紧张不安、新型冠状病毒肺炎(COVID - 19)、食物过敏等。

3.3 药品说明书提及与未提及 ADR

赖脯胰岛素(商品名优泌乐)于2005年在中国上市,具有临床使用时间长、使用频次高、使用人群广的特点。本研究中挖掘到的 ADR 信号大多为药品说明书

已提及的ADR,主要包括低血糖、低血糖性癫痫发作、流感综合征等。长期注射引起的皮肤淀粉样变性亦与文献[17-18]的研究结论相符,且已于2021年被纳入药品说明书。在排除病程、合用药物等混杂因素后,共识别出30个未在药品说明书中提及的新的ADR信号,涉及代谢(如黎明现象)、神经系统(如记忆受损)、耳部(如耳聋)、精神类(如失眠)、妊娠相关并发症等多种类型,已有相关研究报道妊娠期不良事件、黎明现象、失眠等^[15-17]。此外,进一步分析本研究中收集的1 095份中国上报的ADE报告发现,PT主要包括血糖异常、低血糖等,累及SOC主要为各类检查、神经系统疾病等,所有信号均为药品说明书已知范畴,未发现新的安全性风险,且已有研究表明该药在儿童、青少年及妊娠期糖尿病患者中发生低血糖的风险显著更低^[8,19-20],整体支持赖脯胰岛素在中国的临床使用安全性较高。

3.4 小结

本研究中采用比例失衡法挖掘并分析了FAERS中赖脯胰岛素相关ADE信号。除药品说明书提及的ADR外,还发现黎明现象、记忆受损、耳聋、失眠等多个药品说明书未提及的ADR。建议医师在使用赖脯胰岛素时加强相关ADR监测,保障患者的用药安全性。但由于FAERS为自发呈报系统,存在漏报、错报、重复报告、不规范报告等现象,可能存在偏倚,使挖掘与分析结果存在局限性。

参考文献

[1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes - 2022* [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S17 - S38.

[2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203 - 234.

[3] XU Y, LU JL, LI M, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors [J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(12): e1089 - e1097.

[4] 刘丹, 刘吉芳, 龙葵英, 等. 国家组织药品集中采购和医保谈判政策对公立医疗机构与社会药房的影响 [J]. *中国药业*, 2024, 33(20): 12 - 15.

[5] KAISERMAN K, RODRIGUEZ H, STEPHENSON A, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Insulin Lispro in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(3): 418 - 424.

[6] THRASHER J, BHARGAVA A, REES TM, et al. Insulin Lispro with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion is Safe and

Effective in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial of Insulin Lispro Versus Insulin Aspart [J]. *Endocrine Pract*, 2015, 21(3): 247 - 257.

[7] 张峡玲, 张峡君. 赖脯胰岛素对口服降糖药的2型糖尿病患者的疗效分析 [J]. *北方药学*, 2021, 18(6): 46 - 47.

[8] 温美霞. 赖脯胰岛素治疗妊娠糖尿病的有效性 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(17): 168 - 170.

[9] BÖHM R, VONHEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): 57753.

[10] XU D, ZHU H, WU M. Disproportionality analysis of drug - induced dry mouth using data from the United States food and drug administration adverse event reporting system database [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38561.

[11] 杨波, 侯文婧, 廖雯, 等. 基于FAERS的儿童奥司他韦不良事件信号挖掘与分析 [J]. *中国药业*, 2024, 33(15): 109 - 113.

[12] 朱莹, 郑燕飞, 朱彦霏, 等. 赖脯胰岛素和生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病的效果分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(11): 1998 - 2001.

[13] GRASSI BA, CARAMÉS B, PLAZA - PLAZA JC, et al. Insulin settings and their association with time in range in patients with type 1 diabetes users of predictive low glucose suspend (PLGS) augmented insulin pumps in Santiago, Chile [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(8): 108262.

[14] 林蔚素, 金尚福, 曾斌华, 等. 赖脯胰岛素75/25治疗糖尿病的临床观察 [J]. *浙江临床医学*, 2008, 10(7): 937.

[15] ROSENSTOCK J, FRÍAS JP, ROBBARD HW, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS - 6 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(17): 1631 - 1640.

[16] 王作华. 胰岛素泵持续皮下输注赖脯胰岛素治疗初诊糖尿病的效果 [J]. *中国医药指南*, 2021, 19(5): 42 - 43.

[17] VUILLAMY C, ARNAULT JP, ATTENCOURT C, et al. Simultaneous occurrence of insulin - derived amyloidosis and acanthosis nigricans at the abdominal site of insulin injection [J]. *JAAD Case Reps*, 2021, 19: 94 - 96.

[18] SAMLASKA C, REBER S, MURRY T. Insulin - derived amyloidosis: The insulin ball, amyloidoma [J]. *JAAD Case Rep*, 2020, 6(4): 351 - 353.

[19] 刘才华, 张伟红. 赖脯胰岛素在儿童及青少年1型糖尿病中的应用效果分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2024, 27(22): 87 - 89.

[20] 朱莹, 郑燕飞, 朱彦霏, 等. 赖脯胰岛素和生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病的效果分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(11): 1998 - 2001.

(收稿日期: 2024 - 12 - 30; 修回日期: 2025 - 11 - 16)